Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. A. Windorfer

Cortison und Varizellen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

Ie Hian Pouw
aus Makasar (Indonesien)

1962

D 29

Dekan: Prof. Dr. A. Windorfer

Referent: Prof. Dr. A. Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Oktober 1962

Zeitschrift für Kinderheilkunde 89, 67—81 (1964)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. A. Windorfer)

Beitrag zum Cortison-Varicellen-Problem

Von

K. Rai und I. H. Pouw

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 23. Oktober 1963)

In den letzten Jahren hat sich die Anwendung von Corticosteroiden in der Therapie bei den verschiedensten Indikationen so gut bewährt, daß diese Medikamente heute in großem Umfange benutzt werden. Mit zunehmender Erfahrung wurde das Anwendungsgebiet ständig erweitert und umfaßt in den letzten Jahren auch einige Viruskrankheiten. Man konnte mit Corticosteroidtherapie unter anderem bei infektiöser Mononucleosis, bei Parotitis epidemica, Hepatitis epidemica und Virus-Encephalitis Erfolge erzielen (Johnson u. Nelson). Prewer behandelte erfolgreich einen Säugling mit einer angeborenen primären Varicellenpneumonie mit einer täglichen Dosis von 25 mg Prednison.

Neben diesen günstigen Berichten über mit Corticosteroiden behandelte Virusinfektionen finden sich in der Literatur jedoch auch Angaben über tödliche Ausgänge, besonders bei Patienten, die unter Corticosteroidmedikation an Varicellen erkrankt waren. So berichteten schon Hagerty u. Mitarb. 1956 über 12 Fälle, bei denen die an Varicellen erkrankten Patienten unter Cortisonbehandlung verstorben sind. 1958 teilte Kern drei weitere gleichartige Fälle mit. Wir selbst hatten Gelegenheit, in zwei Fällen schwere Krankheitsverläufe zu beobachten. Sie betrafen Kinder unter einer Langzeitbehandlung mit Corticosteroiden, bei denen zusätzlich Varicellen auftraten. Bei der Häufigkeit, mit der heutzutage in der Klinik Corticosteroide aus den verschiedensten Anlässen heraus gegeben werden, kommt dem Problem einer Verschlechterung der Prognose von Varicelleninfektionen unter Corticosteroidtherapie große praktische Bedeutung zu.

Fall 1. Kind G., Heinz, geb. am 18. 3. 1952. Familienanamnese und eigene Anamnese waren bis zum Ausbruch der jetzigen Erkrankung unauffällig. Der neunjährige Junge erkrankte im Januar 1961 mit subfebrilen Temperaturen, Appetitlosigkeit, Blässe, Schwellung der Halslymphknoten. Nach vorübergehender Besserung dieser Erscheinungen sei es im September 1961 erneut zu starken Vergrößerungen der cervicalen und axillaren Lymphknoten gekommen. Das Kind habe über Juckreiz und Nachtschweiß geklagt. — Am 21. 11. 1961 wird der Junge stationär aufgenommen.

Klinischer Befund: asthenischer Habitus, das Kind ist blaß, es besteht eine generalisierte Lymphknotenschwellung. Die Lymphknoten sind nicht schmerzhaft.

Während an den Kieferwinkeln, vor dem M. Sternocleidomastoideus, retroauriculär, supraclaviculär und inguinal die Lymphknoten nur etwa erbsengroß sind, tastet man in der linken Axilla einen fast apfelgroßen und in der rechten Axilla einen walnußgroßen Lymphknoten. Milz und Leber sind nicht tastbar vergrößert. Die Röntgenaufnahme der Thoraxorgane läßt eine starke Hilusverbreiterung mit Schwellung der Paratracheal-Lymphknoten erkennen. Es besteht eine hypochrome Anämie von 54% Hb und 3,70 Millionen Ery. mit einer Leukocytose von 22800 und Linksverschiebung. Die BKS beträgt 88/102.

Diagnose: Lymphogranulomatose. Diese Diagnose wurde bei der histologischen Untersuchung eines durch Probeexcision gewonnenen Lymphknotens bestätigt.

Verlauf. Die Behandlung erfolgte zunächst mit regelmäßiger Sanamycin-Injektion. Später wurden Endoxan und Hostacortin gegeben, dabei stand das Kind unter Antibioticaschutz. Um eine raschere Rückbildung der Lymphknotenschwellungen zu erreichen, erhielt es zusätzlich Röntgenbestrahlungen. Mehrfach wurden Bluttransfusionen durchgeführt.

Am 27. 1. 1962 wurde das Kind aus der stationären Behandlung entlassen, die Lymphknotenschwellungen waren deutlich zurückgegangen, jedoch noch nachweisbar. Die Therapie sollte ambulant fortgeführt werden mit oraler Gabe von Endoxan und Hostacortin.

Schon eine Woche nach der Entlassung kam der Junge wiederum zur Aufnahme, er habe in der Zwischenzeit hohes Fieber gehabt. Bei der klinischen Untersuchung hört man über allen Lungenpartien klingende Rasselgeräusche. Über dem rechten Unterfeld ist eine Schallverkürzung bei der Perkussion zu hören. Stärkere Lymphknotenschwellungen sind in der kurzen Zwischenzeit nicht aufgetreten. Milz und Leber sind nicht tastbar vergrößert. Die Röntgenaufnahme der Thoraxorgane ergibt eine tumorige Hilusschwellung, die besonders rechts ausgeprägt ist. Daneben bestehen zahlreiche Lungeninfiltrationen. Die klinischen Symptome der Bronchopneumonie gehen unter hochdosierter antibiotischer Behandlung und bei Fortführung der Corticorsteroidgabe rasch zurück. Am 26. 1. 1962 kommt es durch Einschleppung von Windpocken zu einer Varicelleninkubation. Schon am 1. Tag der Inkubation erhält der Junge 0,4 cm³ γ-Globulin/kg KG intramuskulär. Diese Gabe wird in den nächsten Tagen noch dreimal in gleicher Dosis wiederholt; am 10. Inkubationstag erfolgt eine Transfusion von 150 cm³ Blut. Die Cortisondosis wird von 15 mg Prednison beim Eintritt der Inkubation rasch abgebaut; am 8. Inkubationstag erhält das Kind nur noch 2,5 mg Prednison, am nächsten Tag wird die Cortisonbehandlung mit einer Injektion von 20 E Depot-ACTH abgeschlossen. Am 15. Inkubationstag, dem 12. März 1962, kommt es zum Auftreten einiger atypischer Efflorescenzen und kleiner Bläschen in der Mundhöhle. 2 Tage später, am 17. Inkubationstag, findet sich über den ganzen Körper ausgebreitet das typische Bild der Varicellen; dabei sind verschiedene Stadien nachweisbar. Abb. 1 zeigt den klinischen Verlauf. Das Kind hat septische Temperaturen zwischen 39 und 40°, die auch auf Gabe von Aspirin nur wenig zurückgehen. Es erhält täglich 35 mg Terramycin/kg KG, die Endoxanbehandlung wird mit einer Tagesdosis von 100 mg fortgesetzt. Am 16. 3., also 3 Tage nach Auftreten der ersten Symptome der Varicellenerkrankung, stellt sich eine ganz akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes ein, nachdem in den Tagen vorher trotz der hochfieberhaften Temperaturen der Allgemeinzustand nicht stärker beeinträchtigt war. Das Kind ist schwer krank, die Atmung wird insuffizient, es tritt eine Cyanose ein. Die Pulsfrequenz steigt auf 180/min. Trotz Versuche mit Depot ACTH Herz- und Kreislaufmitteln, Infusionsbehandlung verschlechtert sich der Zustand rasch; am 16. 3. 1962 verstirbt der Junge. Eine Sektion kann nicht durchgeführt werden.

Epikrise. Bei einem zehnjährigen Jungen mit einer Lymphogranulomatose, die mit Corticosteroiden behandelt wurde, war es zu einer Varicelleninfektion gekommen. Trotz viermaliger Gabe von γ-Globulin in einer Tagesdosis von 0,4 cm³/kg KG über die ersten 4 Inkubationstage hinweg, Bluttransfusion sowie Absetzen der Cortisonbehandlung, traten am 15. Inkubationstag Varicelleneffloreszenzen auf. Während der ersten 4 Tage der Varicellenerkrankung war das Allgemeinbefinden nicht stärker beeinträchtigt. Erst am 5. Tag kam es zu einer akuten Verschlechterung, das Kind verstarb innerhalb weniger Stunden.

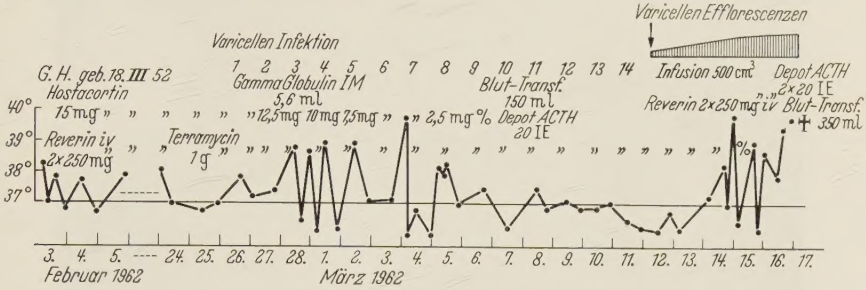

Abb. 1. Fieberverlauf bei neunjährigem Jungen mit Lymphogranulomatose, bei dem eine Varicelleninfektion hinzutrat. Trotz sofortiger γ-Globulingabe und Bluttransfusionen bei Verminderung des Cortison, am 5. Tag nach Varicellenbeginn letaler Ausgang

Fall 2. P., Manfred, geb. am 12. 3. 1953. Die Großmutter mütterlicherseits hat im Alter einen Diabetes mellitus, sonst ist die Familienanamnese unauffällig. Die eigene Anamnese war bis zum Ausbruch der ersten Symptome einer malignen Bluterkrankung ebenfalls ohne Besonderheiten. Wegen einer *Paramyeloblastenleukämie* wurde das Kind von Oktober bis Dezember 1958 in einem auswärtigen Krankenhaus mit Corticosteroiden und Aminopterin behandelt. Nach kurzfristiger Besserung mußte der Junge im März 1959 wiederum dort aufgenommen werden. Bis zum 7. 4. 1959 erhielt das Kind Corticosteroide. Danach wurde die Behandlung allein mit Aminopterin fortgesetzt. Am 17. 4. 1959, also *10 Tage nach Beendigung der Corticosteroidmedikation, erkrankte das Kind an Varicellen.* Am 21. 4. 1959 wurde es wegen des schlechten Allgemeinzustandes zu uns verlegt.

Klinischer Befund. Das schwerkranke Kind ist apathisch und kaum ansprechbar. Die ganze Körperfläche ist übersät mit erbsen- bis bohnengroßen vesiculären Efflorescenzen. Sie befinden sich fast alle im gleichen Entwicklungsstadium, zum Teil weisen sie zentrale Eindellungen auf, teilweise enthalten sie hämorrhagische Flüssigkeit (Abb. 2). Im Blutbild finden sich bei 13600 Leukocyten/mm³ 85% Paramyeloblasten.

Diagnose. Paramyeloblastenleukämie, kompliziert durch Varicellen.

Verlauf. Die Behandlung bestand in den ersten Tagen aus wiederholten Bluttransfusionen und der Gabe von Achromycin, Erycin, Aspirin und Pyramidon. Dieser Therapie folgte keine Besserung; das Kind fieberte kontinuierlich um 38—40°, es entstanden zeitweise Gesichtsödeme, die Varicelleneffloreszenzen nahmen nach und nach weiter zu. Eine sekundäre Infektion der Efflorescenzen lag nicht vor, bei einer bakteriologischen Untersuchung des Pustelinhalts blieb die Kultur steril. Am 11. Tag der Varicellenerkrankung entschlossen wir uns, trotz aller bekannten

Bedenken, den Versuch zu machen, das Krankheitsbild durch Cortisongabe zu beeinflussen. Dieser Entschluß wurde uns erleichtert, da der bisherige Verlauf so ungünstig war, daß ohne diesen Therapieversuch das alsbaldige Ende erwartet werden mußte. Am Tag nach Beginn der Cortisonbehandlung mit 10 mg Delphicort sank die Temperatur auf 37°, stieg jedoch abends wieder auf 39° an. Die Delphicortdosis wurde auf 12 mg und 16 mg gesteigert; am 4. Cortisontag entfieberte der Junge endgültig. Das subjektive Befinden besserte sich deutlich, das Gesichtsödem

Abb. 2. Zehnjähriger Junge mit Leukämie und schweren Varicellen, dessen Verlauf Abb. 3 darstellt. Variolaähnliches Bild ohne Heilungstendenz. Heilung erst durch Cortison

ging zurück, die Temperatur blieb normal (Abb. 3). Am 15. Tag der Erkrankung (5. Tag nach Cortisontherapie) zeigten die Varicelleneffloreszenzen deutliche Rückbildungstendenzen, die Bläschen trockneten in den letzten Tagen mehr und mehr ein. In der Folgezeit entstanden am ganzen Integument zahlreiche kleine braunviolette Pigmentierungen an Stelle der Effloreszenzen. Der Junge konnte nach wenigen Tagen aufstehen und einige Schritte machen, der Allgemeinzustand hatte sich wesentlich gebessert. Am 19. Tag der Erkrankung haben wir das Kind zur weiteren ambulanten Behandlung entlassen. Diese Behandlung wurde mit täglich 16 mg Delphicort unter Romicilschutz durchgeführt. Etwa 6 Wochen nach der Entlassung aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen wurde das Kind erneut in einem auswärtigen Krankenhaus aufgenommen, eine Remission der Leukämie war nicht mehr zu erreichen; das Kind erlag am 18. 7. 1959 der Leukämie.

Epikrise. Es handelte sich um einen sechsjährigen Jungen, der wegen einer Paramyeloblastenleukämie längere Zeit mit Aminopterin und Corticosteroiden behandelt worden war. 10 Tage vor Ausbruch einer Varicellenerkrankung war die Cortisonbehandlung eingestellt worden. Trotzdem kamen die Varicellen sehr stark zum Ausbruch, sie zeigten sich generalisiert am ganzen Körper; dabei fiel auf, daß sie zunächst fast alle im gleichen Entwicklungsstadium waren. Das klinische Bild erinnerte

daher an eine Variola vera. Unter antibiotischer Behandlung und wiederholter Gabe von Bluttransfusionen nahmen die Efflorescenzen in den folgenden Tagen noch weiter zu und wurden teilweise hämorrhagisch. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich. Wegen dieser Verschlechterung wurde am 11. Tag der Varicellenerkrankung wieder Cortison versucht; das Kind erhielt Delphicort in einer Tagesdosis von 10 bis zu 16 mg. Unter dieser Behandlung kam es in wenigen Tagen zu einem Eintrocknen der Efflorescenzen, die hochfieberhaften Temperaturen gingen zur Norm zurück der Allgemeinzustand besserte sich rasch. Am 19. Tag der Varicellenerkrankung konnte das Kind in zufriedenstellendem Allgemeinzustand

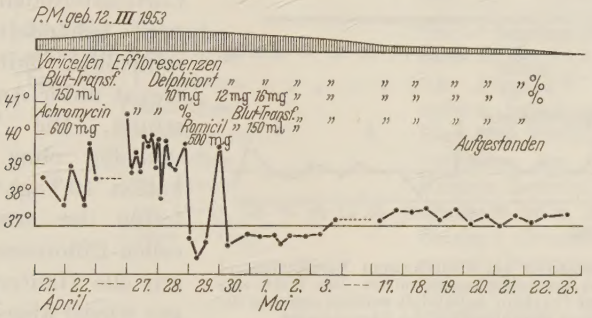

Abb. 3. Fieberkurve und Verlauf bei zehnjährigem Jungen mit Leukämie und Cortisonbehandlung, die beim Auftreten von Varicellen zunächst abgesetzt wurde. Trotz Antibiotica und Bluttransfusionen sehr schlechter Allgemeinzustand, hohes Fieber und schwere Varicellen erst nach neuerlicher Gabe von Cortison rasche Entfieberung und Besserung

nach Hause entlassen werden. Es verstarb 2 Monate später an der Paramyeloblastenleukämie.

Fall 3. M., Inge, geb. 7. 3. 1959. Der Großvater mütterlicherseits habe einen Diabetes mellitus; im übrigen sei die Familienanamnese unauffällig. Die eigene Anamnese ist ebenfalls bis zu einem Zeitpunkt von etwa 5 Wochen vor der Klinikaufnahme ohne Besonderheiten gewesen. Damals sei das Kind blaß geworden, habe Husten und Schnupfen sowie Fieber gehabt. 2 Wochen vor Klinikaufnahme fielen Drüsenschwellungen am Hals auf, das Kind klagte über Halsschmerzen. Auch am Nacken, in der Achselhöhle und in der Leistengegend seien Lymphknotenschwellungen aufgetreten. 5 Tage vor Klinikaufnahme erkrankte das Kind an Varicellen und wurde mit der Diagnose Paramyeloblastenleukämie und Varicellen in die Klinik eingeliefert.

Klinischer Befund. Das Mädchen ist blaß, am ganzen Körper zahlreiche Varicelleneffloreszenzen im krustösen Stadium. Am Hals zahlreiche miteinander verbackene Lymphknotenschwellungen, so daß die ganze Halspartie dick verschwollen ist. Axillär und occipital sowie in den Leistenbeugen sind zahlreiche mandelgroße Lymphknoten palpabel. Bei der Racheninspektion sieht man an der Wangenschleimhaut und auf der Uvula zahlreiche petechiale Blutungen. Das Blutbild ergab bei einer Erythrocytenzahl von 2,18 Millionen und 38% Hb eine Leukocytenvermehrung auf 11 200 Zellen/cm³, davon waren 67% Paramyeloblasten. Die Knochenmarkpunktion ergab das typische Bild einer *Paramyeloblastenleukämie.*

Verlauf. Die Behandlung begann mit mehrfachen Bluttransfusionen (insgesamt 1350 ml), Vitamin B 12 (täglich 100 γ), Baycillin (täglich 400000 E); als Cyto-

statikum erhielt das Kind Methotrexat (täglich 2,5 mg). Im Zeitraum von 14 Tagen heilten die Varicellen vollständig ab. Der Allgemeinzustand des Kindes war während der Behandlung nicht wesentlich beeinträchtigt, die Temperaturen lagen zwischen 37 und 38° (Abb. 4). Die Lymphknotenschwellungen, die wir bei der Aufnahme nachweisen konnten, gingen langsam zurück. Am 14. 12. 1962 konnte das Kind in ausreichendem Allgemeinzustand entlassen werden. Die Behandlung der Leukämie wird ambulant fortgesetzt.

Epikrise: Es handelt sich um ein 3,8jähriges Mädchen, bei dem eine Paramyeloblastenleukämie vorlag. Gleichzeitig machte das Kind Varicellen durch. Wegen der Varicellenerkrankung nahmen wir von der sonst üblichen Behandlung mit Corticosteroiden Abstand und behandelten ausschließlich mit Methotrexat unter Antibioticaschutz. Die Varicellen verliefen ohne Komplikation. 19 Tage nach Auftreten der ersten Varicellen-Efflorescenzen waren alle Hauterscheinungen wieder abgeklungen.

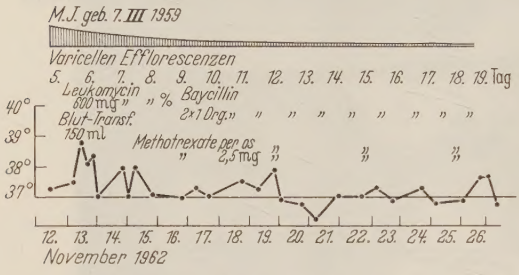

Abb. 4. Fieberkurve bei dreijährigem Vergleichskind Leukämie und Varicellenkomplikation. Das Kind war noch nicht mit Cortison behandelt worden und hat die Varicellen komplikationslos überstanden

Diskussion

Bei zwei unserer drei Patienten handelt es sich um Kinder, die nach langfristiger Corticosteroidmedikation eine Varicelleninfektion erlitten. Diesen beiden Erkrankungsformen stellen wir den dritten Patienten gegenüber, bei dem eine Leukämie ohne Cortisontherapie vorlag; die Varicellenerkrankung wurde hierbei ohne Komplikationen überstanden. In den beiden ersten Erkrankungsfällen wurde noch während der Inkubationszeit das Cortisonpräparat abgesetzt. Doch kam es zu sehr schweren Verlaufsformen der Varicelleninfektion. Über ähnliche Erkrankungsfälle berichteten Thoenes, Johnson u. Nelson, Bernheim u. Germain, Brebda und Bradacova.

Bei den von diesen Autoren mitgeteilten Beobachtungen handelt es sich ebenfalls um Kinder, die unter langfristiger Corticosteroidbehandlung standen, als sie einer Varicelleninfektion ausgesetzt waren. Immer verliefen die Varicellenerkrankungen sehr schwer, wiederholt wurde über hämorrhagische Varicellen berichtet, teilweise von perakutem Verlauf der Erkrankung (Johnson u. Nelson). Bei dem von ihnen mitgeteilten Fall starb das Kind innerhalb von Stunden nach Auftreten der Varicelleneffloreszenzen.

Eine *Übersicht* über die in der Literatur mitgeteilten Erkrankungsfälle gibt die *Tabelle*. Aus ihr ist zu entnehmen, daß ein Absetzen der

Tabelle. *Überblick über die in der Literatur beschriebenen Fälle maligner Varicellen bei Corticosteroidtherapie*

Autoren	Patienten	Grund der Cortisontherapie und Dosis	Zeitpunkt des Eintritts der Varicellen-infektion	Weitere Behandlung und Verlauf der Varicellen
Thoenes	Knabe, 11 Jahre	Tuberkulöse Meningitis; Prednison 20 mg/Tag	In der 4. Woche der Prednisontherapie	Bluttransfusion und Rutinioangaben. Der Ausschlag entwickelt sich rasch am ganzen Körper. Die Bläschen wurde hämorrhagisch und es zeigten sich ausgedehnte Hautblutungen. Exitus letalis
Nunziata	20 Fälle Alter 4 bis 7 Mo.	Versuchsweise nach Überstehen einer Hausepidemie von Varicellen mit Prednison 10 mg/T. über 15 Tage		Von 10 Kindern, die 40 Tage nach Beginn der Varicellen mit Prednison behandelt wurden, bekam ein Kind 12 Tage nach Prednison wieder Varicellen, bei weiteren 3 Kindern flammte es nur erythematös auf. Bei der 2. Gruppe, die 30 Tage nach Überstehen der Varicellen Prednison bekamen, traten dagegen in 3 Fällen schon am 8.—9. Tag der Belastung wieder Varicellen auf, Bei weiteren 3 Kindern bestand eine Erythemreaktion wie bei abklingenden Varicellen
Shee u. Fehrsen	Knabe 9 Jahre 6. 11. 52 an Varicellen erkrankt	Urticaria wegen Überempfindlichkeit gegen Penicillin. Cortisonacetat: 100 mg/Tag		Varicellenrezidiv, das normal verläuft. Cortison wurde gleich abgesetzt
Le Tan Vinh Canlorbe u. Lelong	Knabe 5 Jahre	Leukoblastose	7 Tage nach Cortisonbehandlung	13 Tage nach Cortisonbehandlung, akute abdominale Beschwerden. Trotz Absetzen des Cortisons Wiederholung der Krämpfe. 2 Tage danach Exitus
Kuipers u. van der Mei	Knabe 2 Jahre	Trombocytopenische Purpura. Prednison: 70 mg/Tag	Während dieser Behandlung	Die Prednisontherapie wurde abgebrochen und durch eine Erhaltungsdosis von 20 mg Cortison pro Tag ersetzt. Patient hat die hämorrhagischen Varicellen überstanden

Autoren	Patienten	Grund der Cortisontherapie und Dosis	Zeitpunkt des Eintritts der Varicellen-infektion	Weitere Behandlung und Verlauf der Varicellen
KUIPERS u. VAN DER MEI	Mädchen 3½ Jahr	Rheumatische Arthritis. Prednison: 4—8 mg pro Tag	Während dieser Behandlung	Reduzierung der Prednisondosis auf 3—6 mg und Rekonvaleszentenserum. Milder Varicellenverlauf
JESSORAND u. L'HERMUZIERE	Mädchen, 6 Jahre	Akutes rheumatisches Fieber. 150 mg Cortison 17 Tage lang anschließend ACTH 3 Tage lang	Am Tag nach absetzen der Cortison- und ACTH-Therapie	Am folgenden Tag traten Nasenblutungen, hämorrhagische Bläschen und Hämaturie auf. Exitus letalis innerhalb von 48 Std unter dem Bild eines Kollapses mit Schleimhautblutungen
BERNHEIM u. Mitarb.	Mädchen, 3 Jahre	Akutesrheumatisches Fieber. Hydrocortison: 200 mg/Tag	Am 12. Behandlungstag	Die Cortisonbehandlung wurde abgesetzt. Schwere Blutungen, Unruhe und Albuminurie. Tod nach 24 Std nach der letzten Cortisongabe, im hyperthermischen mit Delirien und Krämpfen
	Mädchen, 8 Jahre	Akute Polyarthritis, 8 Tage ACTH zu 150 mg/Tag, dann Hydrocortison: 200 mg, zurückgehend auf 50 mg/Tag	Am 35. Tag	Dosiserhöhung auf 100 mg Hydrocortison, Haut und Schleimhautblutungen und anschließend Koma und zunehmender Kollaps. Tod 3 Tage nach dem Beginn des Bläschenausschlages
KREBDA	Mädchen, 2 Jahre	Myeloblastische Leukämie. Deltacortin: 15 mg/Tag	Am 5. Tag	Atypische Bläschen nach wenigen Tagen Verschlechterung des Zustandes. Hämorrhagische Bläschen im Gesicht, am Rumpf und an den Extremitäten. 36 Std nach Auftreten der Varicellen Exitus letalis
	Knabe, 3 Jahre	Myelosis subacuta. Ultracorten	Nach Beginn der Behandlung	Hormonbehandlung abgesetzt. Blut und Plasmatransfusionen, γ-Globulin, Penicillin und Aureomycin, dazu Vitamingaben. Anfangs schwere Erkrankung, die Varicellenbläschen waren hämorrhagisch. Hautblutungen, Temperatur um 40°. Am 12. Krankheitstag Temperatursenkung und Besserung des Allgemeinzustandes

Tabelle (Fortsetzung)

Autoren	Patienten	Grund der Cortisontherapie und Dosis	Zeitpunkt des Eintritts der Varicellen-infektion	Weitere Behandlung und Verlauf der Varicellen
Dransfeld	Knabe, 6 Jahre; er war schon 1953 erkrankt an Varicellen	Myokarditis 5 Tage. Cortison wegen Temperaturerhöhungen 15 Tage, danach Prednisonbehandlung	Am 4. Tag dieser Cortisontherapie traten Varicellen im benachbarten Zimmer auf. 6 Tage nach der Behandlung mit Prednison-rezidiv	Prednison wird weiter gegeben. Anfangs variolaähnliches Exanthem mit großen genabelten Blasen. Nach 3 Tagen typisches Varicellenexanthem am ganzen Körper. Komplikationsloser Verlauf
Johnson u. Nelson	Knabe, 13 Jahre	Meningitis tuberculosa. AnfangsCortison 100 mg/Tag. 3. Tag 150 mg und am 5. Tag auf 200 mg erhöht	18 Tage nach der Cortisonbehandlung	Er verstarb 4 Tage nach Varicellenbeginn unter dem Bild von Hämaturie, Epistaxis und hämorrhagischen Varicellen
Warren	Knabe, 3 Jahre	Lymphocytäre Leukämie. Prednison 20 mg/Tag	30 Tage nach dem Beginn der Prednisonbehandlung	Prednisondosis wurde herabgesetzt bis auf 15 mg und am 3. Tag bis auf 10 mg/Tag. 2 Tage nach Beginn der Varicellen Exitus
	Knabe, $2^3/_4$ Jahre	Granulocytäre Leukämie. Cortison: 75 mg/Tag	Währendder Cortisonbehandlung	5 Tage nach Beginn der Varicellen verstarb er unter dem Bild von Hämaturie
Eigene Beobachtung (I)	Knabe, 9,11Jahre	Lymphogranulomatose. Hostacortin 15 mg/Tag	Am 23. Behandlungstag mit Hostacortin Varicellen-infektion	Hostacortin allmählich herabgesetzt, nach 7 Tagen aus der Therapie gestrichen. 4 Tage nach Auftreten der Varicelleneffloreszenzen. Exitus
Eigene Beobachtung (II)	Knabe 6 Jahre	Paramyeloblastenleukämie. Deltacortil: 100 mg/Tag bis 7. 4. 59	Am 17. 4. 59 traten maligne Varicellen auf	Als am 11. Varicellentag der Zustand kritisch wurde unter dem Bild von hohem Fieber und hämorrhagischen Diatese, wurde Delphicortil anfangs 10 mg, anschließend 12 mg, später bis auf 16 mg/Tag ansteigend. Der Zustand besserte sich am nächsten Tag

Tabelle (Fortsetzung)

Autoren	Patienten	Grund der Cortisontherapie und Dosis	Zeitpunkt des Eintritts der Varicellen-infektion	Weitere Behandlung und Verlauf der Varicellen
Palitzch	9 Fälle, 6—12 Monate	Leukämie. Cortison-behandlung	Während dieser Behandlung	Cortisondosis erhöht. Alle Kinder haben die Varicellen komplikationslos überstanden
Gerbeaux	102 Fälle	Primäre Tuberkulose. Cortison-behandlung	Während dieser Behandlung	Cortisondosis erhöht. Nur 6 Fälle verliefen atypisch. Todesfälle traten nicht auf

Corticosteroidmedikamente nach Auftreten der Varicellen keine Gewähr dafür bietet, einen günstigeren Krankheitsverlauf zu erzielen. In mehreren Fällen (Bernheim u. Mitarb., Warren, Le Tan Vinh u. Mitarb.) kam es trotz Absetzens der Corticosteroidbehandlung oder aber Reduzierung der Dosis zum Tod der Patienten. Andere Kinder wiederum starben trotz Erhöhung der Corticosteroiddosis (Bernheim u. Mitarb.).

Die zweite von uns mitgeteilte Beobachtung ist dadurch gekennzeichnet, daß trotz Absetzens der Corticosteroidpräparate während der Inkubationszeit ein sehr schwerer Varicellenverlauf bei einer akuten Leukämie beobachtet wurde. Erst nach erneuter Gabe von Cortisonpräparaten besserte sich das Krankheitsbild, das Kind überlebte die Varicellenerkrankung.

Daß nach kurzfristiger Corticosteroidbehandlung komplikationslose Varicellenerkrankungen ablaufen können, zeigt eine Beobachtung von Dransfeld, wo bei einem sechsjährigen Patienten, der wegen einer Myocarditis mit Cortison behandelt wurde, eine Varicelleninfektion komplikationslos überstanden wurde. Interessant ist die Mitteilung von Palitzsch über 42 Leukämiepatienten, von denen 9 zusätzlich an Varicellen erkrankten; keines dieser Kinder ist an der Varicellenerkrankung gestorben; der Autor empfiehlt in derartigen Fällen eine Steigerung der Cortisondosis. Er geht dabei von der Überlegung aus, daß die zweite Erkrankung (Varicellen) einen zusätzlichen Stress darstellt, der eine vermehrte Cortisonzufuhr erforderlich macht.

Die größten Erfahrungen mit dem Problem der durch Cortisonmedikation komplizierten Varicellenerkrankung haben Gerbeaux u. Mitarb. Sie beobachteten bei Tuberkulosepatienten, die unter Cortisonbehandlung standen, 102 mit Varicellen; nur 6 dieser Erkrankungen verliefen atypisch, Todesfälle traten nicht auf. Die Autoren machten die Erfahrung, daß lediglich das Fieber höher war und länger anhielt als bei Vergleichspatienten ohne Cortisonbehandlung. Aus ihren Erfahrungen ziehen die Autoren den Schluß, daß die häufig beobachteten sehr schweren Verlaufsformen der Varicellenerkrankungen unter Cortison nicht Folge dieser Cortisonbehandlung sind, sondern auf der schweren Grunderkrankung beruhen. Zur Therapie

empfehlen sie, die Cortisondosis auf keinen Fall beim Auftreten von Varicellen zu senken, sondern die Dosis zu erhöhen. Mit diesem Vorgehen wollen sie das Auftreten von NNR-Insuffizienzerscheinungen verhindern.

Die Schwierigkeit der Anwendung von Cortisonpräparaten bei Virusinfektionen liegt darin, daß sie einmal die Antigen-Antikörperreaktion verlangsamen, in höheren Dosen sogar verhindern und zweitens die Mesenchymreaktion stark bremsen können. In beiden Fällen muß man bei einer Varicelleninfektion eine ungünstige Wirkung der Cortisongabe annehmen. Daneben beeinflußt die Medikation die Elektrolytverhältnisse. Es kommt zu einer Störung des Natrium- und Kaliumgleichgewichts in der Extra- und Intracellularflüssigkeit, die möglicherweise eine Virusvermehrung in den Zellen fördert. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, daß durch Corticosteroide die Properdinfraktion der β-Globuline vermindert wird, was ungünstig auf die Resistenzlage des Organismus einwirken kann.

Die Annahme, daß die Antikörperbildung bei einer Varicelleninfektion durch Corticosteroidmedikation unterdrückt wird, findet eine Unterstützung in den Untersuchungen von Nuziata. Dieser Autor behandelte 20 Kinder von 4—6 Monaten, bei denen die Varicellen abgeheilt waren, mit Corticosteroiden für die Dauer von 2 Wochen. Die Tagesdosis betrug 10 mg Prednison. 10 dieser 20 Kinder erhielten das Prednison vom 40. Tag nach Auftreten der Varicellen an, 10 Kinder vom 30. Tage nach Krankheitsbeginn. Bei keinem dieser Kinder war Cortison während oder unmittelbar nach der Krankheit gegeben worden. 4 Kinder der Gruppe I (Prednisongabe 40 Tage nach Erkrankungsbeginn) erkrankten am 9. bis 12. Tag der Corticosteroidmedikation mit einem Varicellenrezidiv. In 3 Fällen trat ein Erythem an den Stellen der ehemaligen Efflorescenzen auf, dabei kam es nicht zu einer Fiebersteigerung. Ein 4. Kind hatte subfebrile Temperaturen, auf der Haut sah man Papulae und Maculae. Die Rezidive dauerten 3—6 Tage. 3 der 10 Kinder aus der Gruppe II (Prednisonbelastung 30 Tage nach Beginn der Varicellen) erkrankten am 8.—9. Behandlungstag mit typischen Varicelleneffloreszenzen. Weitere 3 Kinder zeigten uncharakteristische Erytheme mit leichten Temperaturerhöhungen. Der Autor kommt zu dem Schluß, daß die Cortisongabe entweder das offenbar noch vorhandene Virus reaktivieren muß oder die mesenchymale Abwehr des Organismus stört.

Waselewski u. Mitarb. untersuchten die Frage, ob Corticosteroidmedikation einen direkten Einfluß auf das Virulenzverhalten verschiedener Viren hat. Sie konnten diese Frage nach Abschluß ihrer Untersuchungen verneinen. Als Ursache des atypischen Verlaufs von Varicellen unter Cortisonbehandlung kommen in erster Linie zwei Faktoren in Frage. Es sind die direkte Einwirkung des Cortison auf die Viren und der hemmende Einfluß des Cortisons auf das Mesenchym und die Antikörperbildung.

Die direkte Einwirkung des Cortisons auf die Viren

Kilbourne fand ebenso wie Wasielewski u. Mitarb., daß im Brutei nach Cortisongabe die Virusausbeute bei einer Infektion mit Influenza-B-Lee-Virus gesteigert war. Eine statistisch gesicherte Vermehrung des Virus war allerdings erst bei hohen Cortisongaben (150 mg/kg KG) nachweisbar. Zur Erklärung der Ursache dieser erhöhten Virusausbeute untersuchten die Autoren den Einfluß des Cortisons auf die Proteinsynthese des Hühnerembryos. Es fand sich dabei eine Hemmwirkung des Cortisons auf den Eiweißaufbau und die Zellvermehrung. Eine Erklärung dieser Befunde steht zur Zeit noch aus.

Die Einwirkung des Cortisons auf die mesenchymale Abwehrreaktion und die Antikörperbildung

Über dieses Thema sind zahlreiche Untersuchungen veröffentlicht worden. Ihre Ergebnisse stimmen nicht alle miteinander überein. So fanden Ward u. Johnson, daß Cortison die primäre Antikörperbildung bremst. Dagegen konnten Scheiffarth u. Mitarb. keine wesentliche Reduktion der Antikörperproduktion durch mittlere Cortisongaben finden. Chaetham u. Mitarb. konnten bei hämorrhagischen Varicellen unter Corticosteroidmedikation keine spezifischen Antikörper gegen Varicellenantigen mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion im Blutserum nachweisen.

Bierich wiederum weist darauf hin, daß mangelhafte Immunisierung besonders dann beobachtet wird, wenn Corticosteroide in der Inkubationszeit, also im Stadium der Virämie, gegeben werden. Er führt diese mangelhafte Immunisierung auf eine Gefäßwirkung des Cortison zurück. Diese Beobachtung spricht für die Wichtigkeit des Zeitpunktes der Varicelleninfektion im Rahmen der Corticosteroidbehandlung. Durch eine Herabsetzung der Permeabilität der Gefäße und gleichzeitig eine Steigerung des Gefäßtonus unter Cortisonbehandlung wird eine Emigration der Blutzellen aus den Gefäßen verhindert, dadurch kommt es nicht nur zu einer geringeren Phagocytose zur Zeit der Virämie, sondern es wird auch die Ausbreitung der durch die Verdauung dieser Viren entstehenden spezifischen Antikörper unterbunden.

Nach Doerr ist die phagocytäre Aufnahme eines Antigens in die Zelle eine für die Antikörperbildung unerläßliche Voraussetzung. Diesen Überlegungen widerspricht unsere Beobachtung eines Kindes mit Leukämie, bei dem mit Cortison, das am 11. Tag der Varicellenerkrankung verabreicht wurde, eine rasche Wendung zur Besserung erzielt werden konnte.

Schlußfolgerungen

Ein abruptes Absetzen einer langfristig durchgeführten Corticosteroidtherapie muß vermieden werden. Durch das plötzliche Entziehen der Cortisondosis wird eine NNR-Insuffizienz provoziert und möglicherweise

die schlechte Lage des Patienten weiter verschlimmert. Die von manchen Autoren empfohlene Steigerung der Cortisondosis (Palitzsch, Gerbeaux u. Mitarb.) hat sich nicht immer bewährt. Teilweise (Kuipers u. van der Mei) wird über gute Erfahrungen mit einer langsamen Reduktion der Cortisongabe und Fortführung der Behandlung mit einer niedrigen Erhaltungsdosis berichtet. Unsere Erfahrungen mit dem als Fall 2 geschilderten Patienten haben uns gezeigt, daß man mit einer niedrig dosierten Cortison-Therapie (nicht mehr als 1 mg/kg/Tag) einmal die Wirkung der NNR-Insuffizienz verhindern kann, zum anderen aber auch die ungünstigen Nebenwirkungen der hochdosierten Therapie vermeidet. Immer sollte man, wenn die Inkubationsmöglichkeit gegeben ist, hochdosierend γ-Globulin injizieren und auch Bluttransfusionen durchführen. In einem Teil der Fälle ist dadurch möglicherweise eine günstige Wirkung zu erreichen, bei einem unserer Patienten blieb es leider ohne Erfolg.

Zusammenfassung

Es wird über eigene Erfahrungen bei 3 Patienten berichtet, von welchen 2 unter langfristiger Corticosteroidmedikation an Varicellen erkrankten. Während einer der beiden nach langsamer Reduktion der Cortisondosis den Varicellen erlegen ist, überstand der zweite Patient die Varicellenerkrankung. Bei ihm war zu Beginn der Inkubationszeit die Cortisonmedikation beendet worden. Wegen des sehr schlechten Allgemeinzustandes erhielt das Kind am 11. Tag der Varicellenerkrankung erneut Cortison. Es kam nach dieser Behandlung zu einer raschen Besserung, das Kind überstand die Varicellenerkrankung. Der dritte Patient wurde wegen bestehender Varicelleninfektion bei Leukämie ohne Corticosteroid nur mit Methotrexat und Bluttransfusionen behandelt; er überstand die Varicellen komplikationslos. Daraus geht hervor, daß das Cortison der entscheidende Stoff ist, der für den schweren und oft tödlichen Verlauf bei gleichzeitiger Varicelleninfektion verantwortlich zu machen ist. Die bisher mitgeteilten Ergebnisse werden in einer Tabelle dargestellt. Weder ist bisher eine eindeutige Klärung des Vorganges möglich, noch ein sicheres Vorgehen, um die geschilderte Verschlechterung bzw. den letalen Ausgang zu verhüten.

Bei der Besprechung der Literaturzusammenstellung werden die Beeinflussung der mesenchymalen Abwehrreaktion, der Antikörperbildung und die Einwirkung des Cortisons auf die Viren berücksichtigt.

Literatur

Antopol, W., and P. H. Quittner: J. Mt Sinai Hosp. **19**, 91 (1952).

Barandun, S.: Schweiz. med. Wschr. **86**, 33 (1956).

Bernheim, M., F. Labre et D. Germain: Corticotherapie et varicelle ses Dangers, ses Indications. Rev. Prat. (Paris) **19**, 2879—2882 (1959).

Bierich, J. R.: Zur Klinik der ACTH und Cortisonbehandlung. Mschr. Kinderheilk. **108**, 176 (1961).

Cheatham, W. J., H. T. Weller, T. F. Dolan jr. and C. J. Dower: Amer. J. Path. **32**, 1015—1035 (1956).

Clawson, B. J., and S. T. Nerenberg: J. Lab. clin. Med. **42**, 746 (1953).

Crepea, S. B., J. E. Magnin and C. V. Seastone: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **77**, 704 (1951).

Dougherty, T. F., and S. P. Hayes: J. Immunol. **73**, 95 (1954).

Dransfeld, B.: Zweiterkrankungen an Varicellen unter Cortison und Prednison. Arch. Kinderheilk. **158**, 170 (1958).

Fischel, E. E., J. H. Vaughan and A. Photopoulos: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **81**, 344 (1952).

Funkhauser, L. W.: The use of serum gammaglobuline antibodies to control chickenpox in a convalescent Hospital for children. J. Pediat. **32**, 257 (1948).

Gerbeaux, J.: Maladies infectieuses sous cotticotherapie au long cours. Service de phisiologie infantile. Hopital Leon-Bernard, Brévannes (S. O.). Sem. Hôp. Paris **39**, 50—61 (1963).

Gillespie, J. B., and G. L. Porter: Arch. Pediat. **69**, 51—60 (1952).

Gillot, F., F. Clause et E. de Peretti: Algérie méd. **62**, 273—295 (1958).

Hagerty, R. J., and R. C. Ely: Pediatrics **18**, 160 (1956).

Hennemann, G.: Varicelle et cortisone quelle doit être notre attitude therapeitique ? Arch. franç. Pediat. **17**, 38—67 (1960).

Halpern, B. N., and G. Mauvic: J. Allergy **23**, 303 (1953).

Halperin, B. N.: Rev. canad. Biol. **12**, 316 (1953).

Heller, J. H.: Endocrinology **56**, 80 (1955).

Heni, F. (1): Cortison und seine Derivate. Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, S. 625—631. Stuttgart: Thieme 1960.

— (2): Cortison und seine Derivate. Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. S. 653. Stuttgart: Thieme 1960.

Jochims, J.: Bösartiger Verlauf der Varicellen infolge einer Cortisonbehandlung. Med. Klin. **55**, 1208 (1960).

Josserand, P., A. de L'Hermuziere et J. Vacher: Varicelle mortelle à forme hemorragique dans décours d'un traitement par Cortisone-ACHT. Pediatrie (Lyon) **8**, 947—948 (1953).

Johnson, R. P. W., and A. M. Nelson: Brit. Med. J. **1960/I**, 1183—1184.

Kilbourne, E. D.: The influence of cortisone on experimental viral infection IV. Negation of interference as the mechanism by which cortison induces increase virus yields. J. exp. Med. **106**, 863—881 (1957).

Krebda, V., u. M. Bbadacova: Atypischer Verlauf von Windpocken bei Kindern die mit Steroiden Hormonen behandelt wurden. Med. Klin. **54**, 95 –2298 (1959).

Kuipers, F. J., u. M. J. van der Mei: Maandschr. Kindergeneesk. **16**, 229 (1958).

Le Tan Vinh, P. Canlorbe, Cl. Gentil et M. Lelong: Sem. Hôp. (Paris) 3989—3992 (1957).

Miescher, P., u. K. O. Volaender: Immunopathologie in Klinik u. Forschung (1961).

Müller, F.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **9**, 117 (1958).

Nunziata, B.: Prednisone e recidiva die varicella. Aggionamenti sulle mallatie da infezione. Cat. di Puericult. Real Casa Santa dell' Anunz, Università, Napoli. **5**, 325—328 (1959).

Palitzsch, D.: Probleme der Langzeitbehandlung mit NNR. Hormonen. Pädiat. Prax. **2**, 173—184 (1963).

Shee, J. C., and P. Fehrsen: Reaktivation of varicella by cortisone therapie. Brit. med. J. **1953/II**, 53, 82.

Scheiffarth, F., H. Götz u. H. Warnatz: Med. Welt **17**, 893—896 (1960).
— E. Schuler u. G. Berg: Untersuchung über die Beeinflussung der Serum-Protein und der Antikörperproduktion durch ACTH und Cortison. Dtsch. med. Wschr. **1956**, 1113.
Tetzner, O.: Varicellen. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **41**, 363 (1931).
Thoenes, F.: Maligne Varizellen. Mschr. Kinderheilk. **107**, 422—423 (1959).
Thompson, C. A., and F. P. Cantrell: Ann. intern. Med. **49**, 1239—1246 (1958).
Ward, P. A., and A. G. Johnson: J. Immunol. **82**, 428 (1959).
Warren, W. N.: Experiences with Chickenpox in patients with hematologic deseases receiving cortisone. Amer. J. Dis. Child. **94**, 219 (1957).
Wasielewski, E. V., G. Thiele u. H. Stauter: Experimentelle Studien zum Wesen des Cortisoneingriffs bei Virusinfektionen unter besonderer Berücksichtigung von Interferensmechanismen. Z. Hyg. Infekt.-Kr. **147**, 504—520 (1961).

Dr. med. K. Rai, 852 Erlangen, Loschgestraße 15,
Universitäts-Kinderklinik

Druck von J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg o. Tbr.

Lebenslauf

Am 13. März 1932 wurde ich in Makasar/Indonesien als Sohn des POUW PENG HONG geboren.

In Djakarta/Indonesien besuchte ich 6 Jahre die dortige Volksschule und anschließend 6 Jahre die Oberschule in Bandung/Indonesien, wo ich am 10. August 1953 die Reifeprüfung mit Erfolg bestanden habe. Nach diesem Schulbesuch studierte ich Medizin an der Universität Airlangga in Surabaia/Indonesien.

Am 5. März habe ich nach 6-jährigem Studium die udjian serdjana kedokteran (Doktoral II) mit Erfolg bestanden.

Zur Erweiterung meiner medizinischen Kenntnisse setzte ich mein Studium für 3 Semester in Erlangen fort.

Am 20. August 1962 bestand ich mein medizinisches Staatsexamen an der medizinischen Fakultät der Universität Erlangen mit der Gesamtnote Gut.